

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1958 - N°

---

489

**CONTRIBUTION A L'ÉTUDE THÉRAPEUTIQUE  
CHEZ LES CANCÉREUX  
D'UN EXTRAIT LYOPHILISÉ  
DE TRYPANOSOMES CRUZI**

**THÈSE**

POUR LE  
DOCTORAT EN MÉDECINE  
(Diplôme d'Etat)

PAR

**SPADOTTO Joseph**

Né le 24 Mai 1931, à PARIS

---

Présentée et soutenue publiquement le 16 Juin 1958

---

*Président* : M. PASTEUR VALLERY RADOT, Professeur



LYON

Imprimerie Sallaz  
32, RUE DU PLAT

1958



**CONTRIBUTION A L'ÉTUDE THÉRAPEUTIQUE  
CHEZ LES CANCÉREUX  
D'UN EXTRAIT LYOPHILISÉ  
DE TRYPANOSOMES CRUZI**



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1958 - N°

---

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE THÉRAPEUTIQUE  
CHEZ LES CANCÉREUX  
D'UN EXTRAIT LYOPHILISÉ  
DE TRYPANOSOMES CRUZI

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

SPADOTTO Joseph

Né le 24 Mai 1931, à PARIS

---

Présentée et soutenue publiquement le 16 Juin 1958

---

*Président* : M. PASTEUR VALLERY RADOT, Professeur



LYON

Imprimerie Sallaz

32, RUE DU PLAT

—  
1958

26

RECHERCHES SUR L'ÉTHIOLOGIE DE LA LÉPTE  
PAR M. J. G. DE MEYER

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE THÉRAPEUTIQUE  
CHEZ LES CANCÉREUX  
D'UN EXTRAIT LYOPHILISÉ  
DE TRYPAZOSOMES CRUZI

THÈSE  
PRÉSENTÉE  
DOCTEUR EN MÉDECINE  
PAR M. J. G. DE MEYER



A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

AUX MIENS

Dont l'appui permanent m'a permis de  
mener à terme mes études médicales.

Témoignage de mon affection et de  
ma profonde reconnaissance.

A MES AMIS



A MONSIEUR LE PROFESSEUR PASTEUR VALLERY RADOT

*Professeur de la Clinique Médicale Propédeutique*

*Membre de l'Académie Française*

*Membre de l'Académie Nationale de Médecine*

*Grand Officier de la Légion d'Honneur*

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Hommages très respectueux et reconnaissants.



A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ A. DOMART

*Médecin des Hôpitaux*

En remerciement de la sympathie  
qu'il nous a toujours témoignée.

A TOUS MES MAÎTRES EN CETTE FACULTÉ



A MONSIEUR LE PROFESSEUR COUDERT

Dont les travaux nous ont été précieux  
pour l'élaboration de cette thèse.

Qu'il trouve ici l'assurance de toute  
notre gratitude.



A MONSIEUR LE DOCTEUR ARBELTIER

En témoignage de nos sentiments respectueux.

A MONSIEUR LE DOCTEUR QUINQUET

*Médecin-Adjoint de l'Hôpital de Coulommiers*

Nous sommes heureux de le remercier de la confiance dont il a bien voulu nous honorer.

Qu'il trouve ici l'assurance de toute notre reconnaissance et de notre amitié.

A MONSIEUR LE DOCTEUR PIEQUET

*Radiologue*

Qu'il veuille bien croire à notre reconnaissance pour sa bienveillance à notre égard.

AUX DOCTEURS BASTIEN, BERGERON, GOUDAL, MIKOL,  
SARAUX ET VERNANT

*Médecins à l'Hôpital de Coulommiers*



A MONSIEUR KHOURY

*Pharmacien-Chef de l'Hôpital de Coulommiers*

Avec nos sentiments très amicaux.

A MES CAMARADES D'INTERNAT DE L'HÔPITAL  
DE COULOMMIERS



## INTRODUCTION

---

Si nos connaissances en matière de Cancérologie, tant sur le plan étiologique que sur le plan diagnostic et thérapeutique ont fait d'énormes progrès au cours de ces dernières années, il n'en est pas moins vrai que de nombreux cancéreux, soit parce qu'ils sont vus trop tard, soit parce que l'évolution de leur tumeur revêt une marche particulièrement rapide, ne sont plus justiciables d'aucune thérapeutique vraiment curative.

Pour ces malades, parfois nombreux dans un service de médecine générale, il ne reste plus que des médications symptomatiques, malheureusement presque toujours inefficaces sur les symptômes d'accompagnement.

Toute thérapeutique pouvant procurer à ces malheureux une amélioration, même passagère, est naturellement bien accueillie tant du malade que du médecin.

Au cours de notre séjour à l'Hôpital de Coulommiers, nous avons eu l'occasion d'utiliser, pour de tels malades, un extrait lyophilisé et stabilisé de corps cellulaires de Trypanosomes Cruzi, et nous nous sommes aperçus que :

— D'une part l'évolution se faisait beaucoup moins rapidement que les lésions le laissaient prévoir.

— D'autre part que l'emploi d'antalgiques était très fréquemment retardé ou inutile, et qu'il était possible dans certains cas, de supprimer les stupéfiants chez des sujets qui en recevaient auparavant.

Ce point nous a paru particulièrement intéressant et nous a inspiré ce travail.

— Enfin que l'état général et le psychisme étaient favorablement influencés.

Nous étudierons donc successivement :

- l'historique et l'expérimentation de ce produit en Cancérologie ;
  - son mode de préparation et d'utilisation ;
  - enfin, à l'aide de quelques observations, nous essaierons de dégager les conclusions pratiques.
-

**HISTORIQUE  
ET EXPERIMENTATION**



## I. - HISTORIQUE

---

C'est depuis les travaux de G.I. ROSKIN et de N. KLYUEVA en 1938 que l'attention fut portée sur le Tumoro Tropisme du *Trypanosoma Cruzi* — agent de la maladie de Chagas — et sur son action cytolytique vis-à-vis des cellules néoplasiques, tout en épargnant les tissus sains. Ils observèrent en effet que la tumeur greffée de la souris (sarcome de Crocker) est le siège unique de l'infestation trypanosomienne alors que, sur l'animal normal, celle-ci a lieu dans le myocarde, le foie, la moelle osseuse et les organes lymphoïdes.

En outre, ils précisent qu'on observe une lyse du noyau ainsi qu'un parasitisme intracellulaire. Plus tard, en 1939, ils constatent que l'extrait, dénommé par eux « endotoxine » de trypanosomes tués par la chaleur est aussi actif, tout en étant inoffensif pour l'organisme du porteur.

Ils attribuent à la partie active les propriétés suivantes :

- soluble dans l'eau et dans l'alcool ;
- résistante aux acides et à certains antiseptiques ;
- filtrable sur bougie Berkefeld ;
- résistant 20 minutes à 50° C ;
- perdant toute activité spontanément en 10 à 12 jours, conservée sous forme liquide à + 1° C.

Ces propriétés s'apparentent donc à celles des mécanismes enzymatiques.

Dans certaines séries de souris greffées avec le Sarcome de Crocker, ils observent jusqu'à 85 % de guérisons au

bout de 14 jours d'infestation, alors que 92 % des témoins sont porteurs de tumeurs. Les lysats permettent d'obtenir des résultats identiques. En pathologie humaine, ils observent, pour des cancers variés, des rétrocessions très importantes, voire même des guérisons maintenues plus de deux ans.

Les travaux effectués en France par le Professeur BRUMPT et son élève RUDALI en 1941 semblent moins encourageants car ils n'observent qu'un simple ralentissement de l'évolution, durant l'évolution cyclique et curable de la Trypanosomose.

Ils utilisèrent, comme animal d'expérimentation, le rat à qui ils greffèrent un sarcome ne donnant que des métastases ganglionnaires. (La souche a été fournie par l'Institut du Cancer de Villejuif.)

— Dans une première série d'expériences, ils injectent, par voie intrapéritonéale, du sang renfermant des Trypanosomes Cruzi à des rats greffés cinq jours auparavant. La tumeur maligne est évidente le 10<sup>e</sup> jour et l'animal meurt rapidement.

— Dans une deuxième série, ils injectent les trypanosomes et font la greffe ensuite. Ils obtiennent un résultat identique.

— Enfin, dans une troisième série, ils pratiquent, le même jour, la greffe et l'injection de Trypanosomes. Ici encore, la tumeur se développe et l'animal meurt.

A l'étranger, en 1947, MALISOFF apporte des résultats plus intéressants puisqu'il constate dans 55 % des cas, des régressions partielles ou totales du carcinome spontané et du sarcome greffé.

Citons enfin les travaux de SPAIN, MOLOMUT et WARSKAW en 1948, de HAUSCHKA et GOODWIN (1948), de LOB en 1950

ainsi que du Professeur GAILLARD, L.C. BRUMPT et MARTINEZ également en 1950 qui apportent des résultats variés et discordants.

Mais il faut noter ici qu'ils n'ont pas employé une préparation stable et que le produit expérimenté était variable d'un auteur à l'autre et d'une série d'expérimentation à l'autre. Tous, néanmoins sont unanimes pour lui reconnaître une certaine action, en particulier, réduction du volume de la tumeur et des adénopathies, amélioration de l'état général.

## II. - EXPÉRIMENTATION

Nous nous permettons de retracer ici brièvement les expériences faites depuis 1946 par Monsieur le Professeur COUDERT et ses élèves qui ont cherché à préciser les conditions d'action d'un extrait stabilisé de Trypanosomes Cruzi et à mettre en évidence son action lytique vis-à-vis de la cellule néoplasique d'un cancer greffé du rat.

### a) **Obtention d'une tumeur maligne.**

Ils utilisent une souche de sarcome indifférencié à grosses cellules provenant du Laboratoire de Monsieur le Professeur GUÉRIN de l'Institut du Cancer de Villejuif.

Au début, ils pratiquent leurs greffes en insérant aseptiquement sous la peau du flanc du rat, à l'aide d'un gros trocart à mandrin mousse agissant comme piston, le fragment d'une tumeur de la taille d'une lentille.

Une tumeur se développe en un mois, s'accompagne de métastases ganglionnaires et viscérales et entraîne la mort par anémie et cachexie.

Les animaux choisis sont jeunes, en bon état général. Ce sont, soit des femelles non gestantes, soit des mâles castrés chirurgicalement.

Ils sont pesés régulièrement, soumis à un régime équilibré.

Par la suite, pour obtenir une plus grande régularité et une plus grande constance dans les résultats, ils forment leurs greffes, en injectant sous la peau, une suspension, dans du sérum physiologique, de cellules cancéreuses obtenues par broyage aseptique d'un fragment de tumeur prélevée elle-même de façon aseptique.

Chaque animal reçoit ainsi 1/4 à 1/2 centimètre cube de la suspension.

Un contrôle cytologique est pratiqué chaque fois, par étalement de la suspension. Ils évitent ainsi les risques de nécrose ou d'infection.

Le cinquième jour, on perçoit au lieu de l'injection, une petite tuméfaction dure. Rapidement l'état général fléchit. La tumeur devient énorme, gêne l'animal ; elle peut s'ulcérer.

La mort survient dans la cachexie à la fin de la quatrième semaine.

L'examen anatomopathologique précise qu'il s'agit bien d'une tumeur maligne, infiltrant les plans musculo-aponévrotiques. Il existe des métastases viscérales et ganglionnaires, du même type cellulaire, indifférencié.

Quand on emploie la seconde technique, l'évolution fatale est une règle absolue. Les échecs n'ont lieu que si l'on prélève les greffons dans les tumeurs anciennes, nécrotiques ou infectées. Notons toutefois que les femelles gestantes sont temporairement réfractaires.

**b) Expérimentation de l'extrait de Trypanosomes Cruzi sur l'animal.**

1. — Dans une première série d'essais, ils injectent une dose unique et massive d'extrait correspondant à vingt millions de Trypanosomes, à des rats porteurs de tumeurs évoluées, de la taille d'une noix, datant de trois semaines.

Ils observent un arrêt momentané de l'extension de la tumeur, mais l'évolution reprend ensuite.

2. — Dans une autre série, ils injectent chaque jour l'extrait de Trypanosomes pendant quinze jours à trois semaines.

Il s'agit ici d'une émulsion de trypanosomes chauffés et conservés en milieu liquide. Le traitement est institué dès le lendemain de la greffe et prolongé durant vingt jours. Il ne provoque qu'un retard dans l'apparition de la tumeur locale, mais celle-ci se développe dès l'arrêt du traitement.

L'animal ne meurt qu'à la fin du deuxième mois.

Par la suite, ils utilisent un extrait stabilisé et redissous au moment de l'injection.

3. — Quand le traitement est entrepris sept jours après la greffe, c'est-à-dire alors que la tumeur est patente, ils obtiennent dans 80 % des cas des guérisons définitives. La tumeur fait place après les quinze jours du traitement, à un petit nodule gros comme un grain de blé.

Les animaux mis en observation gardent un état général excellent.

Six mois plus tard, pour vérifier qu'il ne s'agit pas d'un phénomène d'immunité spontanée ou acquise, ils renouvellent sur ces mêmes rats leur greffe. Cette fois, une tumeur se développe comme chez les témoins.

4. — Quand le traitement est institué dix jours après la greffe et est poursuivi pendant un mois, ils n'obtiennent que 40 % de guérisons définitives.

Dans les cas défavorables, ils n'observent qu'un ralentissement dans l'évolution de la tumeur.

5. — Enfin, dans une série où le traitement est commencé quinze jours après la greffe et est poursuivi vingt et un jours, la tumeur évolue normalement ou reprend son évolution dès l'arrêt du traitement.

Ils n'obtiennent aucune guérison. Cependant, les métastases ganglionnaires ou viscérales manquent fréquemment.

Indépendamment des réactions de l'organisme porteur de la tumeur, ils ont voulu vérifier si l'action du lysat de Trypanosomes pouvait être observée « in vitro ».

Ils étudièrent les modifications cytologiques produites par le contact des cellules néoplasiques avec l'extrait. Ils emploient la technique des frottis par décalque de tumeurs immédiatement après leur excision sur des rats greffés. Des fragments uniformes de deux millimètres d'épaisseur sont découpés et conservés pendant vingt, trente ou quarante minutes, les uns dans une solution d'extrait de Trypanosomes, préparée extemporanément dans du sérum physiologique et maintenue à 37°, les autres dans du sérum physiologique pur et stérile seul.

Frottis et coupes sont ensuite préparés selon la même technique et colorés au May Giemsa.

L'aspect des cellules prélevées immédiatement et fixées, n'est pas très différent de celui que présentent les cellules ayant séjourné dans le sérum physiologique pur après un séjour de trente minutes.

Par contre, dès la vingtième minute et surtout après la trentième, les cellules mises en contact avec l'extrait

présentent un aspect de lyse, le noyau est d'abord considérablement décoloré, puis semble se désagréger ; finalement noyau et protoplasme présentent l'aspect spongieux et pâle de cellules lysées.

Maintenant, si l'on essaie de greffer ces fragments soumis à l'action de l'extrait de Trypanosomes, on n'obtient plus qu'un granulome inflammatoire, spontanément résolutif, alors que des fragments mis dans du sérum physiologique donnent lieu à une évolution normale.

## **EXPÉRIMENTATION CLINIQUE HUMAINE**

L'expérimentation clinique humaine semble porter sur un très grand nombre de cas observés pendant des années par toute une série de cliniciens et de chirurgiens essentiellement russes. Les résultats sont groupés dans l'ouvrage de KLYUEVA et ROSKIN, édition 1957. Ils tirent les conclusions suivantes :

Chez l'homme, une médication trypanosomienne possédant des propriétés antinéoplasiques convenables permet d'obtenir des processus d'involution tumorale. Les structures histologiques concernent divers types de lésions cancéreuses ou précancéreuses, en particulier le type épithélial et glandulaire. Ils citent des types de cancers très variés : lèvres, larynx, sein, rectum, œsophage, leucoplasies buccales, etc...

Selon eux, l'involution se manifeste aussi bien dans le foyer initial de la tumeur que dans les métastases ou les récidives. Elle se produit tant que dure la médication mais s'arrête avec elle. En conséquence, il y a lieu de continuer les injections jusqu'à disparition complète de la tumeur

et des cellules malignes isolées. A ce moment, la tumeur ne donne ni récidives, ni métastases — l'exérèse partielle de la tumeur permet une involution plus rapide. Un traitement pré-opératoire limite l'ablation de la tumeur à l'atteinte macroscopique : ainsi des cas inopérables trouvent une solution chirurgicale.

Les signes cliniques d'involution se manifestent par l'arrêt de l'accroissement de la tumeur, par une diminution de son volume, par l'épidermisation des tumeurs ulcérées, par une diminution, voire même la disparition des ganglions métastatiques régionaux ; enfin la reprise du poids.

On trouve la confirmation de ces constatations dans diverses publications, en particulier celles de V.M. SVIATOUKHINE qui rapporte des cas de cancers du sein au stade I ou II, vérifiés à la biopsie, traités par des extraits de Trypanosomes et dont la guérison est constatée cinq et sept années après (dans les cas plus avancés, il note l'arrêt de l'évolution, l'amélioration de l'état général et l'exérèse secondaire possible avec des guérisons maintenues huit et neuf années), celles de Monsieur le Professeur COUDERT qui signale que « Dans 3 cas de néoplasmes de la langue, nous avons observé une guérison clinique chez des malades refusant une thérapeutique mutilante. Un cas a récidivé dans un délai de 2 ans, mais non in situ. Une nouvelle localisation œsophagienne haute avec adénopathie, traitée par les méthodes classiques, a eu une évolution fatale. Un autre cas a été perdu de vue alors qu'il était parfaitement cicatrisé. Par contre, le dernier n'a pas présenté de rechute pendant un délai de 6 ans. Il s'agissait dans tous ces cas, de néoplasmes d'apparition récente et peu étendus, homologues de nos séries expérimentales évoluant depuis moins de 8 jours chez le rat. Tout se passe comme si le processus devenait irréversible à partir d'un certain stade d'évolution ».

L'étude de l'action de la substance cancérolytique a

montré son innocuité absolue vis-à-vis des fonctions et des tissus de l'organisme, quelle que soit la dose administrée. Aucune altération ou dysfonctionnement n'est noté au niveau des appareils hémopoïétique, urinaire, digestif, hépatique, ostéomusculaire, nerveux ou cardiovasculaire.

Les modifications histologiques sont étudiées et décrites dans leur mécanisme complexe.

L'arrêt du développement de la néoformation se traduit par divers stades :

- 1° la régression du nombre de cellules malignes ;
- 2° des modifications du stroma et des réactions de défense locale et générale ;
- 3° une réaction monocytaire macrophagique ;
- 4° une réaction cancérolytique.

Selon les doses, l'activité de la préparation et la durée du traitement, cette action peut s'arrêter à chacun de ces stades.

Les modifications cytologiques sont également caractéristiques. Elles se traduisent par :

- 1° une diminution constante du volume du noyau ;
- 2° une diminution constante du volume des nucléoles avec pour conséquence la normalisation du rapport noyau/nucléole ;
- 3° une diminution de la teneur en acide ribonucléique des cellules traitées ;
- 4° une diminution du nombre des cellules en mitose.

Ces diverses modifications rendent les cellules néoplasiques plus accessibles aux moyens de défense, cellulaires et humoraux de l'organisme.

Ce mécanisme est manifeste dès le second stade, en l'absence même de toute modification cliniquement décelable. Par la suite, on obtient la disparition des cellules malignes, qui sont remplacées par un tissu conjonctif fibroblastique jeune — selon les auteurs russes, il s'agit là d'un mécanisme de défense et de guérison physiologique naturel.

Par ailleurs, les modifications des propriétés métaboliques des cellules cancéreuses ont été étudiées, notamment par KOUSINE, par la méthode de WARBURG.

Sous l'action de l'extrait de Trypanosomes Cruzi, l'activité respiratoire, diminuée, se voit normalisée, ainsi que la glycolyse incomplète.

FRADKINA et KATZ ont étudié la circulation et la fixation élective de l'extrait à l'aide de la déviation du complément à froid, dans le sang et les extraits tissulaires des souris cancéreuses traitées.

On assiste pendant les six premières heures, à la fixation massive rapide et élective dans le tissu tumoral. L'élimination a lieu ensuite entre la neuvième et la vingt quatrième heure avec réapparition de l'antigène dans le sang, le foie et la rate.

Le processus antinéoplasique semble intervenir dans le métabolisme spécial du noyau de la cellule. Le mode d'action exact et la fonction intéressée ne sont pas encore connus. ROSKIN et KLYUEVA pensent que la partie active, se fixant sur la cellule, normaliserait le métabolisme respiratoire et comparant cette action à celle des antibiotiques vis-à-vis des bactéries.

---

## **OBSERVATIONS**



Nous avons eu l'occasion de traiter dans le Service de Médecine de l'Hôpital de Coulommiers, un certain nombre de malades par un extrait lyophilisé de Trypanosomes Cruzi.

Il est certain que nous n'avons pas voulu traiter par ce seul médicament des malades présentant des lésions extirpables, que nous adressons alors au chirurgien, ou curables par les autres procédés actuellement classiques.

Nous nous sommes adressés à des sujets pour lesquels aucune thérapeutique autre que sédative ne pouvait être envisagée :

- soit que la néoplasie était trop étendue ;
- soit qu'il existait des métastases multiples ;
- soit que l'état général interdisait toute agression si minime fut-elle ;
- enfin, comme cela s'est produit, que le malade refuse l'intervention.

Ce sont les observations de ces malades que nous allons présenter.

Nous dégagerons ensuite les conclusions que leur étude nous suggère.

---



## PRODUIT EMPLOYÉ

Les propriétés de la partie active, nous l'avons vu, s'apparentent à celles des enzymes.

En conséquence, le procédé de choix pour obtenir un produit stable a semblé être la lyophilisation des Trypanosomes. Ceux-ci sont isolés des milieux de culture aussi simples que possible, puis lavés et lysés par congélations ( $-40^{\circ}$ ) et décongélations successives sous vide poussé. Ainsi, l'édifice moléculaire et les propriétés biologiques sont gardées intactes.

L'expérience a montré que la conservation était excellente durant plusieurs années.

Le titrage indiqué par les différents auteurs était toujours imprécis, il variait de un à cinq cent millions de Trypanosomes.

Par mesure de commodité, le titrage est également fait par numération à l'hématimètre ; il correspond ici à 3.630.000 Trypanosomes par ampoule.

Les essais de titrage d'activité sont faits sur le cancer greffé, et le titrage du pouvoir antigénique est effectué par rapport à un sérum immum — notons qu'il n'y a guère de différence entre ces deux procédés —.

## PRÉSENTATION

Le lysat lyophilisé est réparti aseptiquement en ampoules fermées sous azote. Une ampoule de solvant permet la dissolution immédiatement avant l'usage.

## MODE D'APPLICATION

Il s'administre par voie intramusculaire uniquement. Signalons tout de suite que ce produit est remarquablement bien toléré. Nous n'avons jamais observé d'incidents ou accidents qui lui soient imputables.

Sa toxicité est nulle. Des rats blancs adultes pesant environ cent grammes ont pu recevoir pendant un mois des doses quotidiennes correspondant à 3 millions de Trypanosomes.

Notons également qu'on n'a jamais signalé de cas d'infestation accidentelle chez l'homme.

On a décrit l'existence de tiraillements, peu douloureux d'ailleurs, au niveau même de la tumeur, survenant après l'injection. Pour notre part, nous n'avons jamais observé de tels faits.

A l'origine, le produit était administré en cures discontinues, à raison d'une injection quotidienne pendant 10 à 15 jours, séparées par des périodes de repos d'une dizaine de jours.

Etant donné qu'il s'agit de protéïnes complexes, la reprise des injections pouvait exposer à des accidents de sensibilisation, d'ailleurs facilement conjurés par l'emploi d'antihistaminiques.

L'expérience a prouvé que les résultats sont meilleurs dans les traitements pratiquement continus. C'est de cette façon que nous avons traité tous nos malades.

Au début, nous ne prescrivions qu'une seule injection par jour. Actuellement, nous avons tendance à augmenter sensiblement les doses. Après avoir tâté la susceptibilité du sujet au produit et vérifié qu'il était bien supporté, nous administrons jusqu'à trois ampoules par jour pendant

deux à trois semaines, pour revenir ensuite à l'injection unique et quotidienne. Ce traitement d'attaque nous a semblé plus efficace encore.

Nous poursuivons ainsi ce traitement pendant des mois, sans inconvénient.

Enfin, pour terminer signalons qu'il n'existe aucune contre-indication et qu'on associe avantageusement cette médication aux traitements chirurgicaux et physiothérapiques.

---



OBSERVATION N° 1

Madame S... Germaine, 67, ans, hospitalisée le 24 décembre 1956 pour syndrome hyperalgique de la base pulmonaire gauche et des membres inférieurs avec altération profonde de l'état général.

Le début de la maladie se situe en décembre 1956 par l'apparition d'une dyspnée isolée. Quinze jours plus tard, cette dyspnée devenant intolérable, Madame S... fait appel à son médecin qui découvre une pleurésie gauche.

A la ponction, il retire plus de trois litres d'un liquide hépatique à Rivalta positif contenant de nombreux polynucléaires.

Il pratique une cuti-réaction tuberculine qui se révèle être négative

Par contre, il découvre au niveau du sein gauche quelques nodules de consistance très dure, non douloureux. Il n'y a pas d'adénopathie satellite.

Devant la rapide constitution de cet épanchement et devant l'échec des antibiotiques et des anti-inflammatoires, il décide de la faire admettre dans le service de Médecine de l'Hôpital de Lagny. Nous ignorons si une biopsie a été faite sur l'un de ces nodules, mais on y porte le diagnostic de pleurésie carcinomateuse secondaire à un cancer du sein. On la traite par : A.C.T.H. puis Delta-Cortisone en association avec des Androgènes.

Après une longue période de stagnation, l'épanchement se tarit, les noyaux mammaires disparaissent.

En mai 1956 elle rentre chez elle, apyrétique, en excellent état général, gardant comme séquelles une importante pachypleurite. Elle continue à prendre 10 mg de Delta-Cortisone par jour, et mène une vie normale jusqu'en décembre 1956.

A cette date apparaissent brusquement des douleurs diffuses devenant vite permanentes, exacerbées en paroxysmes et prédominant au niveau de l'hémitorax gauche, de l'abdomen, des fosses lombaires et des membres inférieurs.

La dyspnée est intense avec cyanose.

La toux pénible ramène une expectoration roussâtre.

L'état général est profondément touché avec :

— Anorexie complète - Nausées - Bourdonnements d'oreilles - Mouches volantes - Amaigrissement.

En l'espace de trois semaines, cette femme devient cachectique, perclue de douleurs, grabataire.

C'est ainsi que nous la recevons le 24 décembre 1956.

L'examen clinique n'apporte que peu de choses :

- des signes de condensation pleuro-pulmonaire à gauche ;
- les réflexes rotuliens sont absents ;
- la pression artérielle est de 14/7 - Le cœur est normal.
- Il n'y a pas d'adénopathies. On ne retrouve pas de nodule dans les seins.

Par contre :

- l'urée sanguine est à 1,65 gramme par litre ;
- la vitesse de sédimentation globulaire est très accélérée.
  - 109 mm après 1 heure ;
  - 120 mm après 2 heures ;
  - 128 mm après 24 heures ;
- on ne trouve pas de bacilles de Koch dans l'expectoration ,
- la numération globulaire et la formule sanguine sont normales.

Les radiographies du thorax et de tout le squelette montrent :

- qu'il existe une opacité totale du champ pulmonaire gauche ;
- qu'il n'y a pas de métastase osseuse visible.

La cuti demeure négative.

Des ponctions biopsiques de la plèvre et d'une bronche n'apportent aucun signe histologique de malignité.

Et pourtant les nodules du sein ont été observés par plusieurs médecins. Le tableau clinique est évocateur.

On pratique donc une réhydratation par voie veineuse, à l'aide de sérums variés vitaminés et l'on administre de la morphine à la demande, tant l'élément algique est important.

La partie semble perdue.

Le 14 janvier 57, on commence les injections d'extrait de Trypanosomes Cruzi à raison d'une injection par jour, de façon continue.

Rapidement les douleurs s'estompent et disparaissent à tel point que le 21 janvier 57 on arrête complètement les stupéfiants.

Progressivement la dyspnée cède, l'appétit, les forces reviennent, le moral est meilleur. La malade parle de l'avenir.

En février, elle arrive à s'asseoir seule ; en mars elle se lève et marche. Elle ne souffre pas et se croit guérie.

Cependant les radiographies faites le 5 mars 1957 montrent maintenant :

— des images de métastases ostéolytiques polycycliques intéressant toute la colonne dorso lombaire, les côtes, les os iliaques, le sacrum, les fémurs ;

— le corps de la deuxième vertèbre lombaire présente un tassement latéral droit, celui de la 7<sup>e</sup> dorsale, un tassement antérieur ;

— l'image thoracique est inchangée.

La vitesse de sédimentation globulaire demeure accélérée.

L'urée sanguine est revenue à la normale.

Ainsi Madame S... ne souffrira pas jusqu'en juillet 1957. A partir de ce moment, les douleurs reviennent, la malade s'alite et n'est calmée cette fois que par la morphine.

Elle meurt le 2 août 1957 après être restée comateuse pendant 48 heures.

---

OBSERVATION N° 2

Monsieur C... Jean, 59 ans, ouvrier agricole, hospitalisé le 13 octobre 56 pour syndrome pneumonique aigu. On apprend à l'interrogatoire que déjà depuis six mois il présente :

— une toux rebelle, ramenant une expectoration jaunâtre épaisse, parfois striée de sang ;

— des douleurs thoraciques gauches avec difficulté d'effectuer des respirations profondes ;

— enfin, une anorexie de plus en plus marquée avec asthénie et un amaigrissement d'environ 13 kg.

Brusquement le 12 octobre 56 il est saisi d'un violent point de côté thoracique gauche, avec toux pénible, sueurs céphalées, dyspnée de type asthmatiforme. L'asthénie est extrême et il est contraint à se faire hospitaliser.

A l'examen, chez cet homme amaigri, quasi cachectique, on trouve :

— un bloc de condensation pulmonaire du sommet gauche, des râles de bronchite dans les deux champs pulmonaires ;

— la langue est saburrale ;

— le cœur est normal ;

— il n'y a pas d'adénopathie ;

— température 39°.

La numération globulaire est de type infectieux.

La vitesse de sédimentation globulaire est très accélérée (71-80-90)

Dans l'expectoration, on trouve une flore banale : Il n'y a pas de Bacille de Koch à plusieurs examens.

La radiographie pulmonaire montre une opacité homogène de toute la moitié supérieure du champ pulmonaire gauche.

On traite alors ce malade par antibiotiques et tonicardiaques. En quelques jours, la température se normalise, mais les signes cliniques demeurent, la douleur s'accroît.

Le 7 novembre 57 on pratique une bronchoscopie ainsi qu'une biopsie sur un petit bourgeon découvert sur une bronche souche.

L'examen anatomo-pathologique du prélèvement effectué par Monsieur le Professeur KERNEIS apporte la preuve qu'il s'agit d'un épithélioma malpighien spino-cellulaire infiltrant très net.

Etant donné le mauvais état général du sujet, nous décidons de le traiter par :

—Extrait de Trypanosomes Crusi à raison d'une ampoule intra musculaire par jour de façon continue ;

— Théophyllines ;

Polyvitamines.

Cinq jours plus tard, les douleurs, la dyspnée, la toux ont complètement disparu. L'appétit revient progressivement.

Ce malade mène alors dans le service une vie normale, sans le moindre trouble jusqu'au 20 janvier 1958. Dès lors, la fièvre s'alume, les douleurs reviennent, calmées d'ailleurs par deux grammes d'Aspirine chaque jour. Il sombre rapidement dans la cachexie et meurt le 29 janvier 1958.

Notons que durant les quatorze mois de l'évolution de cette maladie,

— les signes radiologiques se sont très peu modifiés ;

— la vitesse de sédimentation globulaire n'a pas changé ;

— la formule sanguine n'a pas subi de modification.

---

OBSERVATION N° 3

Madame M... Marie, 81 ans, est hospitalisée le 26 juin 1957 pour une ulcération, mal limitée, suppurée, non douloureuse, saignant au moindre contact, de cinq centimètres de diamètre environ et siégeant au niveau de la région malaire droite.

On apprend que six mois auparavant, elle avait cherché à ôter elle-même, à l'aide d'une épingle, une petite prolifération cutanée apparue récemment.

Il en était résulté une petite ulcération qui grandissait chaque jour davantage.

Nous faisons une biopsie. L'examen anatomo-pathologique effectué par Monsieur le Professeur KERNEIS précise qu'il s'agit d'un épithélioma malgiphién spino cellulaire infiltrant, kératinisant, riche en monstruosité cellulaires.

Par ailleurs :

— Numération globulaire et formule sanguine sont normales ;

— Urée sanguine 0,25 gramme par litre ;

— Vitesse de sédimentation globulaire accélérée :

65 mm après 1 heure ;

100 mm après 2 heures ;

114 mm après 24 heures.

Des radiographies du crâne ne montrent aucune atteinte osseuse.

Après désinfection locale, des aiguilles de radium sont appliquées et nous commençons les injections d'extrait de Trypanosomes Crusi à raison d'une ampoule par jour de façon continue. Nous observons une amélioration rapide de l'état local. Celle-ci se maintient jusqu'en décembre 1957.

Dès lors, le processus néoplasique reprend son évolution. Une tumeur bourgeonnante se développe et se surinfecte.

Après une cure d'antibiotique, on effectue dix séances de radiothérapie. Rien n'est changé. La tumeur prend de plus en plus d'extension, occupe la moitié du visage.

Aucune douleur n'est cependant ressentie. Il n'y a pas d'hémorragie.

La malade s'inquiète et à partir du 22 novembre 1957, nous ajoutons deux comprimés de Procalmadiol par jour.

A partir du 28 décembre, la température qui, jusque là était demeurée normale, commence à décrire quelques oscillations.

Les céphalées apparaissent ; elles sont admirablement calmées par de l'acide acétyl salicylique à raison de deux grammes par 24 heures.

Enfin, le 1<sup>er</sup> janvier 1958, on recourt à la morphine.

La malade sombre progressivement dans le coma et meurt le 22 janvier 1958.

---

OBSERVATION N° 4

Monsieur D... Mathurin, 60 ans, nous est adressé le 24 février 1958 pour énorme masse bourgeonnante, cervicale gauche, de la taille d'un pamplemousse, très dure, adhérente.

Le début se situe six mois auparavant sous forme d'une petite tumeur dure, ayant suppuré. Les antibiotiques sont restés sans action sur elle.

Un examen O.R.L. fait découvrir une polymitose de l'hypopharynx à l'origine de cette tumeur. Le sinus piriforme est entièrement comblé de la commissure antérieure jusqu'à l'orifice œsophagien. L'arythénoïde est œdématiée.

L'extension de la néoplasie est telle qu'aucune thérapeutique active ne peut être envisagée.

Nous prescrivons alors :

— Extrait de Trypanosome Cruzi, une ampoule par jour, de façon continue ;

— Extrait hépatique ;

— Vitamines.

Cette masse devient rapidement saignante, malgré les hémostatiques locaux et généraux qui demeurent sans action. Son volume s'accroît. L'état général s'altère.

Aucun symptôme douloureux n'est observé jusqu'au 31 Mars 1958.

On recourt alors au Chlorydrate de morphine et le malade meurt deux jours après.

---

OBSERVATION N° 5

Madame P... Juliette, 55 ans, est hospitalisée le 16 juillet 1957 pour épistaxis à répétition, céphalées violentes entraînant l'insomnie, exophtalmie droite, anorexie, asthénie, amaigrissement.

L'examen O.R.L. précise qu'il s'agit d'une énorme tumeur maligne d'un épithélioma malpighien spino cellulaire, allant des fosses nasales jusqu'au cavum.

Des radiographies du crâne objectivent une atteinte osseuse, diffuse, de tous les sinus droits.

L'acuité visuelle est nulle à droite ; il n'y a pas de stase au fond d'œil.

Par ailleurs :

- urée sanguine normale ;
- numération globulaire :  
3.700.000 globules rouges ;  
7.600 globules blancs.
- Vitesse de sédimentation :  
45 mm après une heure ;  
76 mm après deux heures ;  
102 mm après 24 heures.

Cette malade étant absolument inopérable, nous décidons de la traiter par :

- radiothérapie tous les deux jours ;
- polyvitamines ;
- extrait de Trypanosomes Crusi à raison d'une ampoule intramusculaire par jour et de façon continue.

Dix jours plus tard, les douleurs, les céphalées disparaissent ; les hémorragies n'ont plus lieu. L'appétit revient. Il semble qu'elle récupère une partie de son acuité visuelle.

Elle sort du service le 29 août 1957.

Chez elle, elle mène une vie sensiblement normale, sans suivre de traitement particulier.

Le 7 octobre 1957, les douleurs reviennent au premier plan, les hémorragies se succèdent. En quelques jours, l'œil droit est exorbité. Elle est à nouveau hospitalisée.

Cette fois, l'extrait de Trypanosomes reste inefficace.

Le 12 octobre, nous faisons appel au Chlorhydrate de morphine. Elle entre dans la cachexie et meurt le 29 novembre 1957.

OBSERVATION N° 6

Madame L... Joséphine, 72 ans, hospitalisée le 15 juillet 1957 pour vomissements, vives douleurs épigastriques. mauvais état général. Le début de la maladie se situe en février 1957. A ce moment, la malade avait accusé une dysphagie pour les solides, accompagnée de douleurs violentes épigastriques.

Une radiographie pratiquée en ville avait montré l'existence de lésions végétantes, polymitotiques du tiers inférieur de l'œsophage thoracique.

Ces troubles ayant disparu, aucun traitement n'est suivi.

De temps en temps, on note cependant la survenue de quelques vomissements sans horaire précis.

Brusquement le 15 juillet 57, reprise de la dysphagie, des douleurs épigastriques à irradiations thoraciques gauches. L'anorexie est complète, l'amaigrissement rapide.

Une œsophagoscopie est pratiquée qui permet une biopsie.

L'examen anatomopathologique du prélèvement, effectué par Monsieur le professeur KERNEIS, confirme la nature néoplasique de la lésion, en montrant qu'il s'agit d'un épithélioma malpighien infiltrant, un peu nécrotique.

On entreprend un traitement avec :

- des antispasmodiques (Belladone - Atropine) ;
- des vitamines ;
- des injections d'Extrait de Trypanosomes Crusi.

Rapidement nous obtenons une rémission des divers symptômes, mais la sténose reste serrée et l'alimentation problématique.

Jusque quatre jours avant sa mort survenue le 28 Septembre 1957, on ne notera la survenue d'aucun phénomène douloureux.

---

OBSERVATION N° 7

Monsieur P... Alphonse, 71 ans, hospitalisé le 18 juillet 1957 pour :

— douleurs épigastriques à type de picotements, irradiant vers l'omoplate et les fausses côtes gauches, survenant après chaque repas ;

— Eructations fréquentes ;

— Anorexie ;

— Amaigrissement important et rapide (plus de dix kilogrammes en six mois).

Ces symptômes sont apparus insidieusement et vont s'aggravant depuis janvier 1957.

A l'examen, chez ce sujet dénutri on découvre une énorme masse tumorale mal limitée de siège épigastrique, peu douloureuse à la palpation.

Des radiographies du transit gastroduodénal confirment le diagnostic de néoplasme gastrique en montrant une importante infiltration de la petite courbure, allant de la partie moyenne de la portion verticale à l'antre prépylorique, ainsi que des images polycycliques correspondant à une masse bourgeonnante.

Le pylore est excentré, paraît étiré, mais n'est pas incontinent.

Nous décidons de ne traiter ce malade que par l'extrait de Trypanosomes Cruzei à raison d'une ampoule intramusculaire chaque jour, de façon continue.

Huit jours après, les douleurs ont complètement disparu, l'appétit est revenu.

Nous poursuivons donc ce traitement ; la tumeur ne subit aucune modification clinique, mais ne crée aucune gêne. Il en sera ainsi jusqu'au 1<sup>er</sup> novembre 1957, date à laquelle de petites douleurs réapparaissent, calmées d'ailleurs par une simple ampoule de dibromure d'Atropine per os avant les repas.

Progressivement il sombre dans la cachexie et meurt le 28 novembre 1957, sans qu'on ait eu à faire appel à d'autres sédatifs.

---

OBSERVATION N° 8

Madame L... Rosalie, 59 ans, hospitalisée le 26 septembre 57 pour état fébrile, douleurs dorsales chez une femme opérée d'un cancer au sein.

Le début de la maladie se situe en août 1956 par l'apparition de douleurs dorsales rebelles à la thérapeutique habituelle. En novembre 1956, on découvre une tumeur dans le sein gauche et des radiographies vertébrales montrent des images métastatiques.

Elle est alors hospitalisée à l'Hôpital Boucicaut à Paris où l'on pratique l'ablation du sein, un curage ganglionnaire et une centaine de séances de radiothérapie.

Elle en sort le 26 juillet 1957, continuant à souffrir de la colonne vertébrale. L'asthénie est extrême, l'anorexie complète.

Le 20 septembre 1957, la température s'élève à 40°. Son médecin prescrit des antibiotiques et l'échec de ceux-ci l'incite à demander une nouvelle hospitalisation.

A l'examen, nous sommes en présence d'une femme d'une pâleur cireuse, à la conjonctive décolorée, en état de dénutrition avancé.

La mobilisation de la colonne dorsale est impossible du fait de la douleur.

Les réflexes ostéotendineux sont vifs, diffusés.

Il existe des adénopathies axillaires bilatérales, prédominant à gauche, faites de ganglions durs, indolents, roulant sous le doigt.

Nous prescrivons :

- Transfusions ;
- Vitamines B1 et B12 ;
- Sérums par voie veineuse ;
- Extrait de Trypanosomes Cruzi, une ampoule par jour ;
- Quelques jours plus tard, de l'hormone mâle.

En quatorze jours, la température se normalise, les douleurs cèdent, l'appétit revient. La malade peut s'asseoir. Cette rémission durera quinze jours.

Dès lors, la fièvre, les douleurs recommencent. L'état général faiblit rapidement.

Nous faisons appel au Chlorydrate de morphine, à raison d'une injection par jour jusqu'au 29 novembre 1957, date du décès.

OBSERVATION N° 9

Monsieur H... André, 57 ans, hospitalisé le 15 février 58 pour :

- Insuffisance cardiaque ;
- avec douleurs cervicales violentes rendant le malade insomnique, dysphagie, aphonie, anorexie ;
- mauvais état général.

A l'examen on découvre une énorme néoplasie bourgeonnante du larynx, au dessus de toutes ressources chirurgicales chez un sujet en arythmie complète avec gros foie, porteur d'œdèmes des membres inférieurs.

On prescrit donc :

- des tonicardiaques ;
- de l'extrait hépatique ;

et pour sa néoplasie :

- Radiothérapie ;
- Extrait de Trypanosomes Cruzei, une ampoule par jour. Les douleurs cervicales sont si vives que l'on est obligé de prescrire jusqu'à trois comprimés de R. 875 par 24 heures.

Rapidement, le malade est soulagé. On diminue progressivement les doses de R. 875 et le dixième jour on le supprime complètement.

Malheureusement, la difficulté à l'alimenter persiste et le malade meurt en état de dénutrition le 20 mars 58 sans qu'il soit nécessaire, toutefois de prescrire des antalgiques.

---

OBSERVATION N° 10

Monsieur T... Louis, 84 ans, entre dans le service le 8 août 1957 pour :

1° Gangrène de la verge

2° Néoformation ulcéreuse de la région malaire droite, survenue il y a un an,, s'étendant rapidement, devenue mal limitée, indurée, surinfectée, saignant facilement au moindre contact.

Elle a, à son entrée 8 centimètres de diamètre environ et devient très douloureuse.

Par ailleurs :

- l'appétit est bon, le transit normal ;
- le cœur est régulier ;
- l'auscultation pulmonaire est normale ;
- mictions fréquentes - pas de globe vésical - prostate normale.

Le 9 août on fait une biopsie sur cette ulcération.

L'examen anatomopathologique du prélèvement, effectué par Monsieur le Professeur KERNEIS, précise qu'il s'agit d'une épithélioma malpighien spino-cellulaire, que l'on voit naître du revêtement cutané et s'enfoncer en profondeur de façon massive et infiltrante avec parfois des lobules de parakératose : un stroma avec réaction réduite, inflammatoire et hémorragique. La lésion, certes, n'a pas été enlevée en entier, surtout en profondeur et paraît être assez activement profilérante.

Les radiographies du crâne montrent une hypertransparence de la région malaire droite, due à la perte de substance cutanée.

Il n'y a pas de lésion osseuse par ostéolyse.

Nous traitons ce malade par :

- antibiotiques par voie générale ;
- bains de permanganate - Novarsenobenzol local pour la gangrène de la verge ;
- polyvitamines et
- extrait de Trypanosomes Cruzi à raison d'une ampoule par jour, de façon continue.

En quelques jours nous observons une régression des douleurs; l'évolution semble arrêtée; les hémorragies se tarissent.

Le malade devient euphorique : chante toute la journée.

Il en sera ainsi jusqu'en décembre 1957.

A partir de ce moment, l'ulcération se creuse davantage, se surinfecte, ne saigne pas toutefois. Les douleurs réapparaissent et nous sommes contraints à employer la morphine.

Progressivement le malade entre dans la cachexie et meurt le 26 février 1958.

---

OBSERVATION N° 11

Monsieur B... Edouard, 75 ans, est hospitalisé le 14 février 58 pour :

- ascite avec œdèmes des membres inférieurs ;
- dyspnée ;
- mauvais état général.

On apprend que depuis un an il présentait de vives douleurs, sans horaire précis, de siège épigastrique avec nausées, anorexie, asthénie, essoufflement à l'effort.

Ces divers symptômes étant chaque jour un peu plus marqués.

En janvier apparaissent des œdèmes et l'ascite. Rapidement l'état général décline.

A l'examen, chez cet homme pâle, dyspnéique, on découvre en outre :

— un foie augmenté de volume, débordant de quatre bons travers de doigts les fausses côtes ; il est dur, bosselé, douloureux ;

— un syndrome liquidien de la base droite.

Par ailleurs :

- l'urée sanguine est normale ;
- la vitesse de sédimentation globulaire accélérée (68-103-112) ;
- le cholestérol à 1,60 g % ;
- le test de gros à 1,30 ;
- le test de Thymol 20 U.V. ;
- la numération globulaire donne :
  - 3.000.000 globules rouges ;
  - 3.600 globules blancs.

Nous pratiquons une ponction d'ascite qui ramène un liquide jaune, non fibrineux à Rivalta positif, contenant 22 grammes d'albumine par litre.

Sur cet ensemble de symptômes, nous évoquons la possibilité d'une néoplasie gastrique avec métastases hépatiques et nous demandons des radiographies du transit gastroduodénal.

Effectivement, l'estomac présente un antre constamment irrégulier avec image de drapé de sa grande courbure et diminution de souplesse de la petite courbure au niveau de laquelle on distingue sur trois clichés un petit spicule prépylorique en amont duquel on note une petite image claire, lacunaire. Le pylore est perméable, légèrement excentré.

Nous effectuons deux ponctions de quatre litres chacune à deux jours d'intervalle et nous prescrivons :

— Extrait de Trypanosomes Cruzi, une, puis deux, puis trois ampoules intramusculaires par jour ;

— extrait hépatique ;

— polyvitamines.

Rapidement l'appétit revient, les douleurs disparaissent, les œdèmes fondent, la dyspnée cède.

Nous laissons sortir ce malade très amélioré le 5 mars 1958. Il continue chez lui les injections de Trypanosomes Cruzi et depuis son état demeure satisfaisant.

---

OBSERVATION N° 12

Madame R... Blanche, 77 ans, hospitalisée le 7 janvier 1957 pour :

—Tumeurs bourgeonnantes du mollet droit.

Depuis huit mois est apparue une ulcération sur la face interne de la jambe. Elle suppure, saigne facilement au moindre contact et est douloureuse.

Cinq mois plus tard apparaît une adénopathie inguinale.  
L'état général décline rapidement.

Notons qu'en 1952, elle a présenté une phlébite compliquée d'embolies pulmonaires.

A l'examen, chez cette femme en tachyarythmie, ayant des râles sous crépitants aux deux bases pulmonaires, porteuse d'œdèmes importants, blancs, mous, prenant le godet au niveau des membres inférieurs, on remarque, sur la face interne du mollet droit, la présence d'une tumeur bourgeonnante de la grosseur d'une prune, pédiculée, dure, noirâtre, saignant au moindre contact, entourée d'une zone inflammatoire. A ses côtés, deux autres tumeurs bourgeonnantes infiltrant la peau et les plans sous-jacents. Enfin disséminées sur toute la jambe, de nombreuses nodosités de la taille d'un pois.

L'adénopathie inguinale atteint la taille d'un œuf de poule, elle est dure, indolente, peu mobile.

L'examen anatomopathologique d'une biopsie d'un de ces éléments et interprété par Monsieur le Professeur KERNEIS précise qu'il s'agit d'un mélano-sarcome.

Les radiographies de tout le membre ne montrent aucune anomalie osseuse.

Nous traitons cette malade par :

- radiothérapie ;
- extrait de Trypanosomes Cruzi à raison d'une ampoule par jour, de façon continue ;
- antiseptiques locaux ;
- digitaline et
- suppo-sédol uniquement à cause de son cœur.

Nous n'avons pas observé de régression des éléments, mais une très lente extension à tout le membre.

Durant tout son séjour dans le service, elle n'a jamais présenté de phénomènes douloureux, ni hémorragiques. Elle ne s'est jamais plainte de sa jambe. Nous n'avons fait appel à aucun sédatif.

Elle quittera l'hôpital le 25 juin 1957 pour mourir quelques jours plus tard dans un tableau d'insuffisance cardiaque avec hyperazotémie.

---

OBSERVATION N° 13

Madame C... Félicie, 76 ans, hospitalisée d'urgence le 21 janvier 1958 pour melaena très abondant avec état général très altéré : pâleur, tachycardie. Pression artérielle maxima à 9 cm de Hg.

On apprend que depuis quelques temps elle présente des douleurs abdominales, sans rythme, prédominant au creux épigastrique ; quelques vomissements sans horaire net, une anorexie de plus en plus marqué, accompagnée d'amaigrissement sans qu'on puisse préciser davantage.

A l'examen on découvre une masse tumorale, indurée, sensible à la palpation, de siège épigastrique.

La numération globulaire faite à l'entrée indique :

- 2.300.000 globules rouge par mm<sup>3</sup> ;
- 6.900 globules blancs.

L'urée sanguine est à un gramme ‰

La vitesse de sédimentation globulaire est accélérée :

- 65 mm après une heure ;
- 105 mm après deux heures.

Dans l'immédiat, nous installons une transfusion de 300 cm<sup>3</sup> et nous prescrivons :

- des hémostatiques ;
- de l'extrait hépatique.

Les radiographies gastriques faites quelques jours plus tard montrent des lésions végétantes et infiltrantes intéressant tout le tiers moyen de la portion verticale de la petite courbure et réalisant une amorce de volvulus et de sténose médiogastrique.

Malgré ces lésions, les passages duodénaux s'effectuent, sinon normalement, tout au moins de façon satisfaisante.

Nous proposons l'intervention à cette malade qui la refuse étant donné son âge. Elle préfère un traitement médical...

Nous lui administrons donc :

- extrait hépatique ;
- extrait de *Trypanosoma Cruzi* à raison de une, puis deux, puis trois ampoules par jour, de façon continue.

En cinq jours, l'appétit revient, les douleurs cèdent, complètement. Il n'y a plus de traces de melaena.

L'urée sanguine tombe à 0,45 g/100.

La numération globulaire donne :

— 3.300.000 globules rouges ;

— 7.200 globules blancs.

Elle quitte le service le 29 mars 1958 en parfait état.

Chez elle, elle continue les injections d'extrait de Trypanosomes à raison d'une ampoule tous les deux jours. Jusqu'à ce jour, aucun symptôme anormal n'est survenu.

---

OBSERVATION N° 14

Madame C... Marie, 80 ans, hospitalisée le 17 mars 58 pour :

- cancer du sein ;
- douleurs diffuses de toutes la colonne vertébrale, rebelles à la thérapeutique habituelle .
- chez une femme fébrile (39°).

Ces douleurs sont survenues depuis six mois environ, plus marquées chaque jour, pour devenir permanentes, interdire des mouvements amples et contraindre la malade à s'aliter.

Elles s'accompagnent de douleurs précordiales paroxystiques.

Asthénie, anorexie, dyspnée complètent le tableau.

A l'examen : on découvre au niveau du sein gauche une tumeur légèrement douloureuse, très dure, irrégulière, grosse comme un poing, adhérente à la peau qui présente un aspect de peau d'orange, rétractant le mamelon. Elle est mobile sur les plans profonds.

Le creux axillaire gauche est comblé de ganglions durs, mobiles, roulant sous le doigt.

Cette tumeur s'accroît progressivement de volume depuis quelques années, mais n'a pas attiré suffisamment l'attention pour légitimer une consultation médicale.

La mobilisation de cette malade ainsi que la percussion des apophyses épineuses sont très douloureuses.

La conjonctive est décolorée, la langue lisse.

Par ailleurs, le cœur est normal et le reste de l'examen n'apporte rien qui mérite n'être signalé.

La lésion du sein étant évidente, nous ne pratiquons pas de biopsie, mais nous demandons :

— Une numération globulaire et une formule sanguine qui montrent :

- globules rouges : 3.000.000.
- globules blancs : 9.600.
- polynucléaires neutrophyles : 74 %.
- lymphocytes : 25 %.
- monocytes : 1 %

— une vitesse de sédimentation globulaire qui est très accélérée :

— 1 heure : 120 ;

— 2 heures : 128 ;

— 24 heures : 135 ;

— une urée qui est normale : 0,20 g ‰ ;

— des radiographies :

Au niveau de la colonne lombo-sacrée, on note des aspects de métastases ostéoclasiques intéressant toute la colonne lombaire et la partie supérieure du sacrum, et surtout localisées aux pédicules et aux massifs apophysaires. Les corps vertébraux sont peu modifiés dans leur structure.

Les vertèbres dorsales sont également intéressées par le processus métaplasique.

Les arcs costaux présentent également des remaniements osseux de type géodique - particulièrement les trois premiers.

Nous prescrivons :

— extrait lyophilisé de Trypanosomes Cruzi, une, puis deux, puis trois ampoules intramusculaires par jour, de façon continue ;

— théophyllines ;

— gardénal, 9 centigrammes ;

— acide acétyl salicylique 1,5 g.

Nous observons :

— une chute en lysis de la température qui se normalise le 10<sup>e</sup> jour pour remonter à l'occasion d'une angine que nous traiterons par antibiotiques ;

— une sédation très nette des douleurs vertébrales dès le huitième jour, ce qui permet à cette malade de se lever et de se mouvoir correctement.

— la disparition des douleurs précordiales paroxystiques ;

— enfin la reprise progressive de l'appétit ;

— Notons que le cancer du sein reste encore légèrement douloureux après un mois et demi de traitement.

---

OBSERVATION N° 15

Madame M... Clotilde, 63 ans, hospitalisée le 21 janvier 1958 pour :

- douleurs para-ombilicales droites ;
- mauvais état général,

Cette femme, porteuse d'une cholécystite chronique depuis de nombreuses années nous avait été adressée le 15 août 1957 pour crises de coliques hépatiques à répétition.

Une cholécystographie, pratiquée à ce moment, montre une vésicule de forme allongée, en situation supéro-externe, sous-hépatique, concentrant assez bien le produit de contraste et contenant de nombreux calculs clairs.

Après repas de Boyden, la vésicule se contracte mal et ne s'évacue que lentement et faiblement. Le cholédoque est dilaté.

La numération globulaire et la formule sanguine sont normales.

L'urée sanguine à 0,25 gramme par litre

La vitesse de sédimentation globulaire à 18 - 41 - 105.

Enfin les tests hépatiques sont normaux.

Nous dirigeons cette femme vers le service de chirurgie où l'on pratique une cholécystectomie.

Au cours de l'intervention, on découvre au niveau du lobe gauche du foie, une induration jaune, bien limitée : on en fait un prélèvement.

L'examen de cette biopsie, effectué par Monsieur le Professeur KERNEIS, montre qu'il s'agit d'une métastase d'un épithélioma glandulaire différencié, non mucipare, sans qu'on puisse dire la localisation de la tumeur primitive.

L'évolution post opératoire est normale. Elle rentre chez elle le 9 septembre 1957. Pendant un mois elle ne ressent aucun trouble.

Mais progressivement s'installe une anorexie avec nausées, hoquet, amaigrissement, accompagnée de douleurs sous -et para ombilicales droites post prandiales et précoces.

Quatre hématomésos ont lieu en septembre.

L'état général s'altère rapidement et profondément.

Madame M... est admise à nouveau dans le service le 21 janvier 1958.

A l'examen on découvre un foie augmenté de volume, marronné .

Tout l'abdomen est douloureux à la palpitation.

La conjonctive est décolorée, l'état général déplorable.

Sur les clichés gastriques on note qu'il existe une image lacunaire constante au niveau du pôle supéro-interne de la grosse tubérosité. La limite de l'encoche est concave en haut et en dedans. Le cardia est filiforme, légèrement excentré.

Nous prescrivons dès l'entrée :

- extrait de Trypanosomes Cruzi, une ampoule par jour ;
- extrait hépatique - polyvitamines ;
- sérums intraveineux ;
- des antispasmodiques nombreux et variés.

Si le poids demeure stationnaire autour de 39 kg, nous n'observons la régression d'aucun symptôme algique. Au contraire, les douleurs s'intensifient.

Le 7 mars 1958, on administre du R. 875 à raison de un, puis deux comprimés par jour. Le 25 mars 1958 on passe au chlorydrate de morphine. On augmente progressivement les doses et en mai, quatres centigrammes de morphine par 24 heures suffisent à peine à calmer les douleurs devenues intolérables.

Toutefois, malgré cet échec en apparence, nous avons l'impression d'une longue prolongation de l'évolution de sa maladie qui paraissait voir un terme à très brève échéance. Il n'y a plus de mélaena. Elle n'a jamais refait d'hématémèse.

---



## DISCUSSION

---

L'étude de ces observations de malades cancéreux inopérables, que nous avons traités par extrait lyophilisé de Trypanosomes Cruzi nous permet de dégager un certain nombre de points.

### I. — ACTION SUR LES DOULEURS :

a) Un certain nombre de malades nous ont été adressés alors qu'ils souffraient depuis un certain temps malgré les thérapeutiques sédatives qui leur furent prodiguées.

Nous nous sommes aperçus que quelques jours après le début de ce traitement, l'élément algique avait disparu complètement pour ne se remanifester qu'au stade ultime de la maladie.

Il est bien difficile d'admettre qu'il ne s'agit là que d'une simple coïncidence étant donnée la grande fréquence des résultats obtenus.

*Observations n° 1, n° 5, n° 6, n° 7, n° 8, n° 9, n° 10, n° 11, n° 13, n° 14.*

b) D'autres, ne souffrant pas et soumis à ce même traitement ont vu leur affection évoluer lentement sans qu'il fut nécessaire, à aucun moment, de recourir aux antalgiques puissants. Auraient-ils soufferts sans cela ? Tout le laissait prévoir.

*Observations n° 3, n° 4, n° 12.*

c) Enfin, une seule fois nous avons observé un échec complet.

Notons toutefois que même les opiacés à fortes doses ne donnent ici qu'un résultat partiel.

*Observation n° 15.*

## II. — ACTION SUR L'ETAT GENERAL :

Chez des malades fatigués, anorexiques, dénutris, nous avons obtenu des résultats très satisfaisants dans près de 50 % des cas.

*Observations n° 1, n° 2, n° 7, n° 10, n° 11, n° 13, n° 14.*

## III. — ACTION SUR LE PSYCHISME :

A côté de l'action sédatrice et eutrophique, nous avons remarqué une action euphorisante chez les sujets déprimés.

*Observations n° 1, n° 2, n° 10, n° 11, n° 13, n° 14.*

## IV. — ACTION SUR LES HEMORRAGIES :

a) Sans qu'il fut nécessaire de recourir à des médications hémostatiques, nous avons obtenu l'arrêt définitif du syndrome hémorragique des néoplasmes dans la plupart des cas. Il est peu probable que, malgré le caractère capricieux des hémorragies cancéreuses, nous n'ayions pas observé, tôt ou tard la reprise de ces hémorragies.

*Observations n° 2, n° 3, n° 10, n° 12, n° 13, n° 15.*

b) Une fois, la reprise de cette médication est restée sans effet.

*Observation n° 4.*

#### V. — ACTION SUR LE VOLUME DE LA TUMEUR :

Nous n'avons pas observé de régression du volume des tumeurs néoplasiques. Il est vrai que nous nous sommes toujours adressés à des formes très évoluées et que le nombre de nos observations est limité.

Cependant, chaque fois, nous avons eu l'impression d'un ralentissement notable de l'évolution du processus tumoral.

Il est permis de penser qu'une statistique plus large et surtout une expérimentation portant sur des formes moins évoluées apporterait des arguments en faveur de la régression tumorale ainsi que l'a constaté Monsieur le Professeur COUDERT.

---



## CONCLUSIONS

---

Le phénomène le plus constant de l'effet thérapeutique de l'extrait lyophilisé de Trypanosomes Cruzi est l'action favorable sur les douleurs d'origine néoplasique lors d'une atteinte de tissus fortement innervés.

Cette action se manifeste en général du troisième au septième jour.

— Elle est durable aussi longtemps que le processus tumoral semble jugulé.

— Elle s'exerce à nouveau lors d'une reprise éventuelle du traitement dans les cures discontinues avec nouvelles manifestations douloureuses.

— Elle ne semble pas liée à des phénomènes d'ordre allergique, car elle se manifeste après échec des anti-histaminiques, ni même à l'état fluxionnaire de la lésion puisqu'elle s'observe dans les cas où ces phénomènes sont très peu marqués.

— Elle est indépendante du type histologique de la néoplasie.

— Elle s'exerce aussi bien sur la tumeur primitive que sur les métastases éventuelles, viscérales, ganglionnaires ou cutanées.

Notons toutefois qu'elle n'a pas lieu lorsque la douleur voit sa cause dans une infection surajoutée, où les anti-

septiques et antibiotiques sont alors nécessaires, ni même lors des brûlures par agents physiques tels que radiothérapie ou après application de radium.

— Cette action est manifeste à un point tel qu'il est souvent permis de supprimer les antalgiques, voire même les stupéfiants chez des malades ainsi traités auparavant.

— On n'a jamais décrit de phénomènes d'accoutumance.

— La survenue ou la réapparition de douleurs, signe toujours la reprise de l'évolution du processus tumoral.

A côté de l'action sur l'élément algique, il faut remarquer l'action sur l'état général qui est loin d'être négligeable.

Chez des malades depuis longtemps anorexiques, ne s'alimentant que très difficilement on note une reprise de l'appétit jusqu'à un régime presque normal.

— Parallèlement le poids s'élève de plusieurs kilogrammes.

— Progressivement, les forces reviennent.

— De même, le psychisme se modifie. L'anxiété, le désintérêt, le dégoût font place à l'euphorie, la sensation de bien-être. Les sujets reprennent confiance et s'intéressent à nouveau à leur cas, à leur vie sociale.

Par conséquent, il semble que, même si ce traitement ne nous apporte rien de positif quant au volume de la tumeur dans les stades avancés, il constitue cependant une thérapeutique active sur les signes d'accompagnement.

Compte tenu de son innocuité absolument certaine, cela doit suffire pour lui donner une place intéressante parmi les médications palliatives des néoplasies.

## BIBLIOGRAPHIE

---

- N.G. KLYUEVA. — *Rev. Soc. Méd. de l'U.R.S.S.*, 1946, N° 2-3.
- N.G. KLYUEVA. — *Amer. Rew. of. Sviét Médecine*, juin 1947, p. 408-411.
- N.G. KLYUEVA. — *Rev. Ac. Sc. de l'U.R.S.S.*, T. XLI, 1956.
- RUDALI. — *Thèse Paris*, 1943.
- P. CHEVALIER, L. BRUMPT, S. BRIAN et SABOURAUD. — *Soc. Fr. Hématol.*, 18 déc. 1947.
- H. GAILLARD, L.C. BRUMPT et R. MARTINEZ. — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1950, n° 3-4.
- W.M. MALISOFF. — *Science*, 106, 12 déc. 1947, 2.763, p. 591-593.
- D.M. SPAIN, N. MOLOMUT, I. WARSHAW. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Méd.*, oct. 1948, 69, p. 131-136.
- T.S. HAVSCHKA, M.B. GOODWIN. — *Science*, 107, 2.788, 4 juin 1948, p. 600.
- M. LOB. — *Scheiz. Zeitschr. f. Allgemeine Pathologie und Bakt.*, 13, 1950, N° 3, p. 279-296.
- J. COUDERT et P. JUTTIN. — *C.R. Soc. Biol.*, 144, juin 1950, p. 847.
- J. COUDERT. — *Sem. des Hôp. de Paris*, 32, 20 déc. 1956, N° 748, p. 3.947-3.954.
- SVIATOUKHINE. — *Thypographie*, N° 1, Moscou, 1957.

BIBLIOTHÈQUE

Vu :

*Le Président de Thèse :*

PASTEUR-VALLÉRY RADOT.

Vu :

*Le Doyen de la Faculté de Médecine de Paris :*

L. BINET.

Vu et permis d'imprimer :

J. SARRAILH.



